Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Das toxische Adenom der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Dierich
aus Sindelfingen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0093

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Das toxische Adenom der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hermann Dierich
aus Sindelfingen

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Priv. Dozent Dr. U. Feine
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Frommhold

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltübersicht

	Seite
1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
2. Überblick über die Literatur	
a) Historisches	3
b) Genese	5
c) Anamnese / klinische Symptomatik	7
d) Diagnostik - Radiojodstudium / Szintigraphie	9
e) Therapie	11
f) Histologie	13
g) Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	14
h) Lebensschicksal des unbehandelten toxischen Adenoms	16
i) Besonderheiten	17
3. Eigene Ergebnisse	18
4. Besprechung der Ergebnisse unter Heranziehung der Literatur	24
5. Zusammenfassung	28
6. Literaturverzeichnis	29

Einleitung und Aufgabenstellung

Das toxische Adenom ist ein vermehrt hormonproduzierender Adenomknoten der Schilddrüse, dessen Funktion nicht mehr durch die Hypophyse gesteuert wird, also autonom Schilddrüsenhormon produziert.

Bei normaler Schilddrüsentätigkeit wird die Hormonproduktion durch einen Rückkoppelungsmechanismus über den peripheren Hormonspiegel gesteuert. Durch das Zusammenspiel von Schilddrüse/ Hypophyse/Zwischenhirn wird der periphere Hormonspiegel konstant gehalten. Sinkt er, so wird die Schilddrüse durch das thyreotrope Hormon der Adenohypophyse (TSH) unter Stimulation durch das Zwischenhirn zu verstärkter Hormonproduktion angeregt. Entsprechend wird bei ansteigendem peripheren Hormonspiegel die Ausschüttung von TSH gehemmt, so daß der stimulierende Faktor auf die Schilddrüse wegfällt. Die Folge ist eine verminderte Trijod- (T_3) und Tetrajod - Thyroninproduktion (T_4) der Schilddrüse.

Das toxische Adenom unterliegt nicht obiger hypophysären Regulation, sondern produziert unabhängig von der TSH - Stimulation, also autonom, T_3 und T_4. Durch den Anstieg des peripheren Hormonspiegels wird die Ausschüttung von thyreotropem Hormon gehemmt, so daß die Restschilddrüse ihre endokrine Funktion in zunehmendem Maße einstellt. Ist die Hypophyse nur partiell blockiert, arbeitet die perinoduläre Drüse noch schwach. Kommt es zu einer völligen Blockierung, d.h. die TSH-Ausschüttung sistiert, dann produziert nur noch der heiße, autonom arbeitende Knoten Schilddrüsenhormon, während die übrige Schilddrüse ihre Tätigkeit völlig einstellt. Im ersten Fall spricht man (nach Horst) von einem kompensierten toxischen Adenom, im zweiten Fall von einem dekompensierten toxischen Adenom.

In der Literatur finden sich viele Autoren, die sich mit dem von Plummer 1913 geprägten Begriff des toxischen Adenoms kritisch auseinandersetzen. Strötges meint, daß der Ausdruck „toxisch" zu Recht besteht, da auch bei der kompensierten Form

häufig cardiale Symptome in Form der paroxysmalen Tachycardie auftreten. Jede ungeklärte Tachycardie sollte deshalb auf eine thyreogene Ursache untersucht werden. Huber dagegen hält den Ausdruck „kompensiert toxisch" in mancher Hinsicht für irreführend. Das autonom Hormon produzierende Adenom sei nur überfunktionierend (im Szintigramm „heiß") im Vergleich zum übrigen umgebenden Drüsenparenchym. Klein schlägt vor, das kompensierte toxische Adenom in potentiell toxisches Adenom umzubenennen; Feine hält die Bezeichnung „noch kompensierter heißer Knoten" für richtiger, da fast immer toxische Erscheinungen fehlen.

Nach den hier durchgeführten Untersuchungen und deren Auswertungen stellen auch wir uns auf die Seite der Kritiker. Es wurde nachgewiesen, daß von den diagnostizierten autonomen Knoten nur wenig wirklich toxische Erscheinungen hervorriefen, die meist in Form von Kardiopathien auftraten. Dies gilt vor allem für die kompensierte Form des heißen Knotens. Aber auch die dekompensierten autonomen Adenome verursachten in manchen Fällen überhaupt keine Beschwerden, so daß der Sammelbegriff toxisches Adenom nicht gerechtfertigt erscheint, sondern lediglich eine Untergruppe der autonomen Adenome darstellt.

In den Kapiteln „Eigene Ergebnisse" und „Besprechung der Ergebnisse" verzichten wir deshalb auf die Bezeichnung toxisches Adenom, weil wir nicht nur sie, sondern sämtliche autonomen Adenome in unseren Untersuchungen und Auswertungen berücksichtigt haben. Im „Überblick über die Literatur" dagegen übernehmen wir bewußt die oft irreführende Benennung, obwohl manchmal angezweifelt werden muß, daß es sich wirklich um toxische Adenome handelt.

In dieser Arbeit soll versucht werden, das Wesen des toxischen oder besser des autonomen Adenoms näher zu betrachten. Die hier gefundenen vielfältigen Ergebnisse der Untersuchung und des Krankheitsverlaufs werden statistisch erfaßt und gegebenenfalls mit jenen anderer Autoren verglichen werden.

Historisches

Plummer differenzierte in seinem 4-Jahresbericht (1909-13) die Hyperthyreose nach ophthalmologischen Gesichtspunkten und stellte ihrem Wesen nach zwei unterschiedliche Formen heraus:

1. hyperplastic toxic goiter
2. nonhyperplastic toxic goiter

Dieser Klassifizierung liegt die Auffassung von der Hyperthyreose als Regulationskrankheit und als lokalisierte Organerkrankung zugrunde, eine Konzeption, die bis heute ihre Aktualität behalten hat.

Unter hyperplastic toxic goiter wird die Struma diffusa hyperthyreotica mit endokriner Ophthalmopathie verstanden, also die klassische Basedow'sche oder Grave'sche Krankheit. Die andere Form unterscheidet sich davon durch das Fehlen der Augensymptome und durch eine Mitbeteiligung der Körpermuskulatur in Gestalt verschiedener Myopathien.

Bei der Hyperthyreose ohne das übliche Bild der Struma und ohne Exophthalmus hat Plummer beiläufig das Vorkommen eines intrathyreoidalen Adenoms in normaler Schilddrüse erwähnt, wobei gleichzeitig Störungen der Herztätigkeit auftraten. Er bezeichnete dann dieses Adenom als „toxisch". Nach ihm heißt es auch „Plummers disease".

Über die einzelnen Formen ist dem 4-Jahresbericht über 2917 Operationsfälle folgendes zu entnehmen: „Hyperplastic-toxic" und „hyperplastic-atoxic goiter", sowie „nonhyperplastic-toxic" und „nonhyperplastic-atoxic thyroid". Das toxische Adenom ist in der Gruppe mit „nonhyperplastic-toxic thyroid" enthalten. Zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit fehlen. Diese Klassifizierung ist in der amerikanischen Literatur bis heute üblich, gelegentlich auch die Formulierung „exophthalmic goiter", sowie „toxic adenomatous goiter".

1926 gab Plummer eine neuerliche klinische Beschreibung „seiner" Erkrankung. 1928 brachte Breitner den Begriff toxisches Adenom nach Wien. Er konnte sich mit diesem aber niemals recht abfinden, da er in seinem morphologisch-funktionell begründeten Schilddrüsensystem anscheinend keinen Platz hatte.

Lange Zeit blieben dann die Mitteilungen spärlich. Das lag daran, daß histologische Merkmale in ihrem diagnostischen Wert fragwürdig waren und der Versuch einer histologischen Klärung im Kaulquappenversuch versagte.

Vor Einführung des Radiojodstudiums und der chemischen Hormonjodbestimmung war die Differenzierung der verschiedenen Formen der Hyperthyreose allein nach der klinischen Symptomatik schwierig. Hyperthyreosen, die von einer nodösen Struma oder von einem toxischen Adenom ausgingen, waren schwer unterscheidbar. Das führte zu lebhaften Kontroversen über die Existens des toxischen Adenoms. Zum Teil wurde der Krankheitsbegriff ganz abgelehnt.

Erst 1946 wurde das Interesse am toxischen Adenom neu geweckt, als nämlich Le Blond und Arthur herausfanden, daß das Adenom eine hohe Aufnahme radioaktiven Jods (J^{131}) zeigt, während die übrige Schilddrüse weitgehend ruhig bleibt. Cope, Rawson und Mc Arthur führten dann 1947 das Radiojodstudium ein, was zum entscheidenden Durchbruch in der Schilddrüsendiagnostik führte. Es beruht auf zwei Beobachtungen:

1. die selektive Aufnahme des J^{131} vom Adenom
2. die funktionelle Unterdrückung des Restparenchyms.

Auf Grund dieser Beobachtungen wurde das toxische Adenom endgültig von der Basedow-Krankheit getrennt. Cope, Rawson und Mc Arthur berichteten interessanterweise nur von 10 Fällen in 10 Jahren.

Eine endgültige Erkennung des toxischen Adenoms wurde erst möglich durch die Einführung des Lokalisations-, Funktions- und Regulationsstudiums nach Horst. Hierbei ließ sich auch die früher geäußerte Vermutung des autonomen Verhaltens des Adenoms endgültig beweisen.

Genese

Die Pathogenese des toxischen Adenoms ist unbekannt, vor allem bleibt ungeklärt, warum ein Knoten oder ein Follikel plötzlich aus der hypophysären Steuerung ausbricht und im Laufe seiner Entwicklung allmählich die gesamte Hormonproduktion an sich reißt. Nur so viel dürfte bis heute bewiesen sein, daß sich nämlich das Adenom kleinherdig, follikulär entwickelt. Unklar bleibt dabei, ob diese Areale erhöhter Funktion bereits autonom oder noch unter Kontrolle der Hypophyse stehen. Nach Ansicht verschiedener Autoren soll der zweite Fall eher zutreffen, d.h. das toxische Adenom soll sich aus einem „warmen" Knoten entwickeln, der lediglich eine schwache lokale Überaktivität zeigt. Dieser warme Knoten kann nun frühzeitig wieder erlöschen oder aber durch ständige Steigerung seiner Hormonproduktion zum kompensierten und schließlich zum dekompensierten toxischen Adenom ausreifen. Die Übergänge dieser Entwicklungsstufen sind fließend und deshalb nicht genau abzugrenzen.

Über die Genese der Hyperthyreose beim toxischen Adenom macht Uthgenannt folgende Angaben:
Zunächst muß von folgenden, sichergestellten Tatsachen ausgegangen werden:

1. Im Gegensatz zur Hyperthyreose bei diffuser Schilddrüsenhyperplasie (Morbus Basedow) gibt es beim toxischen Adenom spontanes, endgültiges Verschwinden der Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion.

2. Die besonders von Breitner herausgestellte Kongruenz zwischen den histologisch faßbaren Zeichen gesteigerter Schilddrüsenfunktion und klinischem Bild ist beim toxischen Adenom keineswegs gesetzmäßig zu erheben.

3. In jedem toxischen Adenom fanden sich histologisch zum Teil recht ausgedehnte Zeichen degenerativer Veränderungen, im Gegensatz zu den Befunden bei Hyperthyreosen mit diffuser Hyperplasie der Thyreoidea.

4. Manchmal finden sich beim toxischen Adenom überhaupt keine Zeichen hyperaktiver Tätigkeit. Sind sie vorhanden, so meist an schmalen Randpartien des Adenoms, während der zentrale Teil ödematös durchtränkt oder zystisch umgewandelt war.

Die bisherige Vorstellung der Entstehung der Hyperthyreose war, daß das Adenomgewebe sich aus unbekannten Gründen dem Einfluß der hypophysären Steuerung in der Weise entzieht, daß eine unkontrollierte dauernde Produktion von Schilddrüsenhormon entsteht und diese fortlaufend abgegeben wird. Eickhoff hat zusätzlich eine sehr interessante Idee zur Debatte gestellt. Er geht davon aus, daß der flüssige Inhalt zystisch veränderter toxischer Adenome aktive Schilddrüsenhormonstoffe enthält und nimmt an, daß diese aus dem infolge des erhöhten Druckes zerfallenden Schilddrüsengewebe stammen und mit Gewebsabbauprodukten auf dem Lymphweg ins Blut gelangen und daher unkontrolliert abtransportiert werden. Der Prozeß wird dadurch unterhalten, daß am Rande des Adenoms fortlaufend regenerative Sprossungen hochaktiven Epithels auftreten, die ihre Blutversorgung durch kleine, die Kapsel durchdringende Gefäße aus der Nachbarschaft beziehen. Dem entspricht der szintigraphische Befund einer hochaktiven „heißen" Randzone mit „kaltem"Zentrum. Diese Annahme erklärt auch das Erlöschen des thyreotoxischen Bildes, wenn das Adenom vollständig zu einer Zyste umgewandelt ist, d.h. kein aktives Epithel mehr enthält. Es wäre noch zu klären, ob in diesem Fall der Zysteninhalt kein Hormon mehr enthält. Wenn diese Theorie auch bis jetzt nicht genügend fundiert ist, so ist sie zweifellos geeignet, viele klinische Besonderheiten der Hyperthyreose beim toxischen Adenom zu erklären, z.B. daß bei mehreren Adenomen in einer Schilddrüse nur eines szintigraphisch als „heiß" imponiert, nämlich das, in dem es durch entsprechende Druckerhöhung zu ausgedehnten degenerativen Erscheinungen kam. Die Hyperthyreose beim toxischen Adenom wäre dann im Sinne von Eickhoff eine „Pseudohyperthyreose" im Gegensatz zur „echten" beim Morbus Basedow. Ebenso würde diese Vorstellung die funktionelle Autonomie des toxischen Adenoms erklären.

Anamnese / Klinische Symptomatik

Die Anamnese der Patienten mit toxischem Adenom ist recht variabel. Die Zeit vom Beginn der Beschwerden bis zur sicheren Diagnosestellung schwankt von wenigen Wochen bis über 30 Jahre. Der Grund dafür dürfte in der unterschiedlichen endokrinen Potenz des toxischen Adenoms zu suchen sein. Die Beschwerden treten oft schubweise auf und können durch psychische Belastungen ausgelöst werden. Zwischen den einzelnen Schüben finden sich dann ganz normale Laboratoriumsbefunde. Toxische Adenome können auch Zufallsbefunde sein bei sonst ganz beschwerdefreien Patienten.

Das toxische Adenom steht zwischen Euthyreose und Hyperthyreose, also manchmal beschwerdefrei bis zur Symptomatik der Hyperthyreose, die in etwa 65 % der Fälle auftritt (Feine).

Anamnestische Merkmale für das toxische Adenom sind: Nervosität, Dickerwerden des Halses, zittrige Hände, Schweißausbrüche, Gewichtsabnahme, Herzbeschwerden, Druckgefühl im Hals, Appetitsteigerung, Atemnot, Hitzeempfindlichkeit, depressive Stimmung, Haarausfall, Schluckbeschwerden, Durchfälle und Verstopfung.

Im klinischen Bild sind die Zeichen der Hyperthyreose weniger ausgeprägt als beim Morbus Basedow. Das kompensierte toxische Adenom bietet meist das Bild einer euthyreoten Knotenstruma, das dekompensierte das einer Hyperthyreose. Vorherrschend sind nervöse Symptome, wie allgemeine Nervosität, Tremor, Schlafstörungen und Schwitzen. Hinzu kommen cardiovaskuläre Zeichen: Tachycardie, Herzsensationen, Herzklopfen. Auch Gewichtsabnahmen werden häufig beobachtet. Seltener sind Atemnot bei Belastung, depressive Stimmungsschwankungen, Menstruationsstörungen und Verlust der Libido. Bay beobachtete ein auffälliges Überwiegen der Blutgruppe 0 auf Kosten der Blutgruppe A. Wie schon Plummer und Bootly festgestellt haben, besteht nie ein Exophthalmus. Dieser kann logischerweise nicht auftreten, da ein autonomes Verhalten der Schilddrüse vorliegt, d. h. der Rückkoppelungseffekt zur Hypophyse wegfällt.

Für die Deutung der cardiovaskulären Beschwerden ist interessant, daß die Bestimmung der Kreislaufzeit mit Magnorbin nach Giebel einen Mittelwert von 9,3 sec. ergab, gegenüber 23 sec. bei Gesunden. Ähnliche Befunde fanden bei Hyperthyreosen und ungleichmäßiger Schilddrüsenvergrößerung Jones, Wolheim und Schneider. Als Ursache der Beschleunigung der Kreislaufzeit wird eine vermehrte Öffnung arterio-venöser Anastomosen vermutet, ohne sie aber durch kapillarmikroskopische und Gasstoffwechseluntersuchungen im Venenblut zuverlässig nachweisen zu können. Für die Kranken ist der Wegfall der cardiovaskulären Beschwerden nach dem chirurgischen Eingriff besonders eindrucksvoll. (Uthgenannt und Weinreich).

Diagnostik

Radiojodstudium und Szintipraphie

Vor Einführung des Radiojods in die Methodik der Schilddrüsenuntersuchungen konnten rein klinische und pathologisch-anatomische Methoden das Wesen des toxischen Adenoms nicht zufriedenstellend klären. Das erklärt, warum früher die Diagnose „toxisches Adenom" so wenig gestellt wurde.

Die Radiojodfunktionsdiagnostik untersucht im sogenannten Zweiphasenstudium nach Horst folgendes:

1. Die prozentuale Aufnahme der oral verabfolgten Radiojoddosis in der Schilddrüse nach 6 h, 24 h und 48 h.
2. Die Abgabe radioaktiv markierten Hormons in der Peripherie nach 48 h in Form des 48 h-Gesamtserumwertes und des 48 h-proteingebundenen Jods (PBJ).
3. Die Aufnahme von radioaktiv markiertem Trijodthyronin in Erythrozyten (Hamolsky-Test)

ad 1: Die Radiojodaufnehme der Schilddrüse erfolgt in Abhängigkeit von der Aktivität des Adenoms und der perinodulären Schilddrüse. Insgesamt gesehen sind die Speicherwerte beim toxischen Adenom normal oder zum Teil sogar etwas erniedrigt. Ein Rückgang des Radiojodspeicherungsvermögens nach 48 h deutet auf eine Verkürzung der biologischen Halbwertszeit im Knoten und im Drüsenparenchym bzw. auf eine Erhöhung des Radiojodumsatzes, was jedoch lediglich auf eine Hyperthyreose hinweist.

ad 2: Der 48 h-Gesamtserumwert und das 48 h-PBJ sind beim toxischen Adenom erhöht, d.h. über 0,3 % der verabfolgten Dosis pro Liter Serum. Auch diese Erhöhung ist ein Zeichen der Hyperthyreose.

ad 3: Im Hamolsky-Tast kann eine gewisse Aussage über den peripheren Hormonspiegel unabhängig von der Radiojodgabe gemacht werden. Er ist entweder normal (11-17 %), wenig erhöht (bis 20 %) oder stark erhöht.

Eine Erhöhung bzw. Beschleunigung des Radiojodumsatzes ist nicht nur bei benignen parenchymatösen Tumoren zu beobachten, sondern auch bei malignen Tumoren nachweisbar. Bei einer solitären Schilddrüsengeschwulst mit erhöhtem Serumaktivitätsgehalt liegt die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Diagnose „benignes Adenom" bei 76 %, der Diagnose „maligner Tumor" bei 21 % (Thiemann und Bay).

Mit Hilfe der Funktionsdiagnostik kann das toxische Adenom nicht eindeutig diagnostiziert werden. Dies ist erst mit der Radiojodlokalisationsdiagnostik in Verbindung mit der Ragulationsdiagnostik möglich.

Bei der Lokalisationsdiagnostik der Schilddrüse wird die lokale Verteilung des oral verabfolgten Radiojods in der Schilddrüse mit Hilfe der Szintigraphie bildlich dargestellt. In einer Reihe von Fällen findet man auf dem Szintigramm einen Bezirk, der intensiv das Radionuklid speichert, während das umgebende Schilddrüsengewebe kaum oder überhaupt nicht zur Darstellung kommt. Die Ruhigstellung der Restschilddrüse ist Folge der vermehrten Hormonproduktion des szintigraphisch „heißen" Knotens, welche die TSH-Ausschüttung der Hypophyse bremst. Dieser heiße Knoten ist meist mit einem toxischen Adenom identisch.

Der endgültige Beweis für die Existenz eines autonomen hyperaktiven Schilddrüsenadenoms liefert die Regulationsdiagnostik, d.h. der Nachweis der Autonomie durch den Suppressionstest oder eventuell durch den Stimulationstest. Beim Suppressionstest wird durch Gabe von Schilddrüsenwirkstoff (Trijodthyronin, Thybon) die Ausschüttung des TSH aus der Hypophyse unterbunden. Szintigraphisch erscheint dann der heiße Knoten, während sich das übrige Schilddrüsengewebe nicht darstellt. Beim Stimulationstest erscheint nach exogener Zufuhr von TSH in der vorher inaktiven Schilddrüse wieder speicherndes Gewebe. Die Schilddrüse wird szintigraphisch wieder vollständig dargestellt.

Therapie

Die Voraussetzung für einen Behandlungserfolg ist eine klar geführte Diagnostik, wobei auf die Kontrolluntersuchungen (Stimulations-, Suppressionstest) nicht verzichtet werden soll. Nur so ist zu vermeiden, daß zum Beispiel eine einseitig angelegte hyperplastische Schilddrüse oder eine kugelig umgebaute Schilddrüse unter der Fehldiagnose toxisches Adenom behandelt wird und daraus möglicherweise eine Athyreose entsteht.

Jedes toxische Adenom ist behandlungsbedürftig. Die Behandlung kann sowohl chirurgisch als auch radiologisch erfolgen. Thyreostatika sind wertlos. Jod ist kontraindiziert, weil sein Gebrauch das Adenom noch vergrößert und eine thyreotoxisohe Krise hervorrufen kann. Bei der Operation wird das Adenom isoliert ausgeschält; sie ist praktisch ein risikoloser Eingriff. Das umgebende Gewebe läßt sich vollständig schonen. Eine Jodvorbehandlung ist nicht erforderlich.

Bei der Radiojodelimination wird eine Zerstrahlung des Knotens durch die Betastrahlen des J^{131} angestrebt. Die kranken Parenchymzellen gehen zum Teil zugrunde. An ihre Stelle treten hyaline und bindegewebige Veränderungen. Der Knoten verliert insgesamt an Größe.

Die Belastung der übrigen Schilddrüse ist gering, da zum einen durch die Überfunktion des Knotens das gesunde Schilddrüsengewebe inaktiviert ist und es demzufolge kein Radiojod speichern kann. Zum anderen wird das Radiojod unter Thybonschutz verabfolgt. Thybon soll möglichst einige Wochen weitergegeben werden, um eine Reutilisierung von J^{131} in der funktionell wiedererwachenden perinodulären Schilddrüse zu vermeiden.

Auch das mit der Ganzkörperbelastung verbundene Risiko ist ebenfalls nicht größer als bei der J^{131}- Therapie des Morbus Basedow, obgleich die dreifache Dosis (30 000 rad) einer Hyperthyreosebehandlung verabfolgt werden. Nach Horst ist das genetische Risiko praktisch so gering, daß es vernachlässigt werden könnte.

Ob nun die operative Entfernung oder die Radiojodelimination des toxischen Adenoms durchgeführt werden soll, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Bei jüngeren Personen und vor allem bei Frauen im Fortpflanzungsalter, also unter 45 Jahren, wird die Operation bevorzugt, wenn nicht andere schwerere Erkrankungen oder fehlende Widerstandsfähigkeit für einen chirurgischen Eingriff vorliegen. Uthgenannt stellte noch zusätzliche Indikationen für die Operation:

1. große Adenome (über 40 g Gewicht)
2. geringe Jodaufnahme (unter 50 %)
3. stärker beschleunigter Radiojodumsatz (Serumaktivität nach 48 h über 2,5 % der applizierten Dosis/l)
4. stärkere zystische Umwandlung oder Hyalinisierung des Knotens, erkennbar an zentralen Speicherdefekten.

Wenn gleichzeitig noch eine Riesenstruma und kalte Knoten vorliegen, die Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom erwecken, ist ebenfalls die Operation zu empfehlen.

Die Radiojodtherapie wird vorwiegend bei älteren und bei solchen Patienten bevorzugt, die aus internistischen Gründen nicht operiert werden können. Die Wirkung tritt hier jedoch oft erst nach der zweiten oder dritten Behandlungsserie ein.

In den USA werden der Radiojodbehandlung weitere Indikationsgebiete eingeräumt als bei uns, da für schädigende Effekte keine zuverlässigen Unterlagen vorliegen. Die Radiojodbehandlung wird dementsprechend schon ab dem 20. Lebensjahr durchgeführt. Der Enukleation dagegen begegnet man mit mehr Zurückhaltung, da häufiger Rezidive auftreten sollen (Kutter).

Histologie

Die Histologie des toxischen Adenoms ist uncharakteristisch. Einem einheitlichen klinischen Befund entspricht kein einheitlicher histologischer. Besonders Breitner hat festgestellt, daß keine Gesetzmäßigkeiten zu finden sind.

Horst und Mitarbeiter haben mehrere Formen des Adenoms gefunden: Follikuläre Adenome, die trabekuläre, embryonale und fetale Adenome umschließen. Die trabekulären Adenome zeigten eine erhebliche Polymorphie der Zellen, die im allgemeinen aus hohem Zylinderepithel bestehen. Den follikulären Adenomen stehen solche mit papillärem Bau gegenüber. Bay maß in den Adenomen einen Druck von 41 - 43 mm Hg, im umgebenden inaktiven Parenchym dagegen war nur ein Druck von 3,2 mm Hg feststellbar. Die Adenome sind von einer dünnen Lage von Bindegewebe umgeben. Das Schilddrüsengewebe außerhalb dieser Pseudokapsel ist atrophisch mit kleinen Bläschen, die mit dünnem Kolloid gefüllt sind und von niedrigem Epithel umgeben sind. Durch den Nachweis vermehrter Dehydrogenasen und saurer Phosphatasen gelingt die Abgrenzung heißer Gewebeareale in der Schilddrüse. Doch sind nur selten solche Zeichen der Hormonaktivität gefunden worden.

Toxische Adenome sind zum größten Teil benigne. Fuchsig fand bei seinen 79 histologisch untersuchten Adenomen 3, die unverkennbare Zeichen von maligner Degeneration in Form von Kapselinfiltrationen und Venoleneinbrüchen. Weiß beschrieb 2 Fälle mit infiltrierenden karzinomatösen Herden in überaktivem Knoten. Ob es sich wirklich um Karzinome gehandelt hat, ist zweifelhaft. Bei uns wurde 1 Fall von Malignität festgestellt. Attie fand 2 Karzinome in einem heißen Knoten. Nach seiner Ansicht gibt es drei Möglichkeiten einer echten und scheinbaren Malignität eines heißen Knotens.

1. follikuläres Karzinom mit Jodavidität.
2. benigner heißer Knoten mit benachbarten Ca.
3. vermehrte Aktivität des Gewebes in der Randzone eines Ca.

Alles in allem läßt sich feststellen, daß der Beweis für die Umwandlung eines echten toxischen Adenoms in ein Ca noch aussteht.

Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung

Die erste Gruppe von toxischen Adenomen findet man in dem Zehnjahresbericht von Cope, Rawson und Mc Arthur. Dort wurde das toxische Adenom noch als sehr seltene Erkrankung bezeichnet. Erst nach Einführung der differenzierten Radiojoduntersuchungen änderte sich diese Auffassung. Die im Laufe der Jahre erreichte verbesserte Diagnostik ließ immer mehr Adenome diagnostizieren. Man muß Fuchsig, Linder, Freyschmidt, Zukschwert und Horst recht geben, wenn sie behaupten, daß man noch mehr findet, wenn man nur danach suchen würde.

Über die Häufigkeit gibt folgendes Aufschluß: Roualle fand bei 3,7 % aller Hyperthyreosen toxischen Adenome. Decourt fand 11,7 %, Klein 8 %, Bay 7,4 %, Pörtener 15 %. Patrono hat in 14 % toxische Adenome diagnostiziert, Conte in 11 %. Horst berichtet in einer Sammelstatistik seiner Hamburger Untersuchungen von 156 toxischen Adenomen, das sind 14 % aller Überfunktionen und 22 % aller chirurgisch oder radiologisch behandelten Hyperthyreosen. In der letzten Zeit seiner Hamburger Tätigkeit gab er eine Häufigkeit von 20 %, in Zürch 1965 von 32 % an.

Zukschwert beziffert die Häufigkeit des toxischen Adenoms unter den operierten Strumen mit 15,2 %, Garnier mit 18 %. Im chirurgischen Krankengut von Bay sind 18,8 % aller Fälle mit Struma uninodosa toxische Adenome. Atti gibt unter 148 Fällen mit Solitärknoten 16 heiße Knoten an (10,8 %), wobei das fehlende Funktionsstudium die Bewertung allerdings einschränkt. Bei Radiojoduntersuchungen sind nach Strötges 1,7 % aller Fälle toxische Adenome, Feine diagnostizierte rund 2 % aller untersuchten Schilddrüsenerkrankungen als „heiße" Knoten.

Zweifellos schwankt die Zusammensetzung des Krankengutes regional stark. Örtliche Häufung von Hyperthyreosen ist gleichbedeutend mit Zunahme des toxischen Adenoms. Beim euthyreoten Knotenkropf ist diese Bindung nicht vorhanden und infolgedessen das toxische Adenom im endemischen Jodmangelgebiet seltener. Im allgemeinen kann man sagen, daß in 15 - 20 % aller Fälle mit Hyperthyreose ein toxisches Adenom vorliegt.

Geschlechtsverteilung beim toxischen Adenom:

Autoren	Gesamtzahl der Fälle	Männer	Frauen
Decourt	24	4	20 = 83 %
Cope	10	1	9 = 90 %
Garnier	100	9	91 = 91 %
Uthgenannt	61	6	55 = 90 %
Skillern	46	9	37 = 80 %

Das toxische Adenom betrifft also überwiegend das weibliche Geschlecht.

Garnier findet ein mittleres Lebensalter von 42 Jahren und eine Altersverteilung von 15 - 68 Jahren, bei Skillern beträgt sie 33 - 71 Jahre. Auch nach den Einzelbeobachtungen von Roualle, sowie Gold ist das toxische Adenom eine Erkrankung des höheren Lebensalters, im Gegensatz zum Morbus Basedow. Auch Decourt errechnete ein mittleres Lebensalter von 42 Jahren, für die Hyperthyreose bei Morbus Basedow von 32 Jahren. Die Zahlen von Berteau liegen bei 65 bzw. 38 Jahren. Dabei ist allerdings nicht ganz geklärt, in wieweit es sich wirklich um toxische Adenome gehandelt hat.

Zukschwert und Bay machen über die Altersabhängigkeit andere Angaben. In ihrem Krankengut sind die Patienten mit toxischem Adenom durchschnittlich 10 Jahre jünger als die Patienten mit Struma diffusa hyperthyreotica. Uthgenannts Erklärung hierfür ist, daß ihr chirurgisches Krankengut wohl eine Auswahl von jüngeren Patienten sein dürfte, die für die Radiojodbehandlung weniger geeignet sind.

Das Lebensschicksal des unbehandelten toxischen Adenoms

Wie schon erwähnt, ist jedes toxische Adenom behandlungsbedürftig. Die Therapie gehört zu den dankbarsten Aufgaben des Schilddrüsentherapeuten, da die Erfolgsquote sehr hoch liegt. Was passiert nun, wenn das toxische Adenom unbehandelt bleibt?

Nach Zukschwert, Bay und Horst bieten sich drei Möglichkeiten an:

1. Das toxische Adenom bleibt über längere Zeit unverändert.
2. In Langzeitbeobachtungen wurde festgestellt, daß die kompensierte in die dekompensierte Form übergeht. Dies ist meist mit einer Größenzunahme des Adenoms verbunden. Klinisch findet man plötzliches Aufflackern von Hyperthyreosezeichen bei lange bestehender sonst unauffälliger uninodöser Struma.
3. Langzeitbeobachtungen haben auch gezeigt, daß mit schnell zunehmendem Wachstum sich regressive Veränderungen im Zentrum des Adenoms einstellen, die szintigraphisch als „kalte" Zonen imponieren. Schließlich kann sich der Knoten völlig in eine Strumazyste umwandeln. Eine solche Zerstörung des Adenoms stellt eine Art Selbstheilung dar.

Nach obigen Autoren gibt es für diese Selbstzerstörung folgende Erklärung: Man darf annehmen, ähnlich anderen Beispielen aus der Pathologie, daß die Blutversorgung mit der schnellen Größenzunahme des Adenoms nicht Schritt halten kann und deshalb ungenügend wird. Rotter wies einerseits nach, daß in solchem Fall die Möglichkeit der Vergrößerung des Querschnitts der zuführenden Arterien begrenzt ist. Andererseits hat Ratzenhofer nachgewiesen, daß bei Adenomen konstant Gefäßveränderungen vorkommen. Hamperl sah obliterierende Venenveräderungen. Ferner muß der steigende Druck im wachsenden Adenom, das in seiner Ausdehnung durch die Kapsel und die Einbettung in die Schilddrüse behindert ist, zuerst zu einer Behinderung des venösen Abflusses führen, später zu einer Drosselung der arteriellen Zufuhr. Die Beeinträchtigung des venösen Abflusses erklärt die häufig gefundenen Blutungen in diesen „Zysten".

Besonderheiten

In der überwiegenden Mehzahl treten die „heißen" Knoten in der Einzahl auf. Es können aber, wenn auch sehr selten, zwei oder mehrere autonome Knoten in der Schilddrüse gefunden werden. Solche multiplen Adenome sind nicht mit dem hyperthyreoten Knotenkropf zu verwechseln. Im Gegensatz zum toxischen Adenom nimmt die Hyperthyreose hier ihren Ausgang vom para- oder internodulären Parenchym, nicht von den Knoten. Diese inaktiven Knoten beim hyperthyreoten oder toxischen Knotenkropf entsprechen szintigrafisch kalten Herden in aktivem Parenchym, funktionsstrukturell also gewissermaßen einem „Negativ" des toxischen Adenoms. Die Differenzierung dieser klinisch nicht zu entscheidenden Erkrankungen ist therapeutisch von großer Bedeutung.

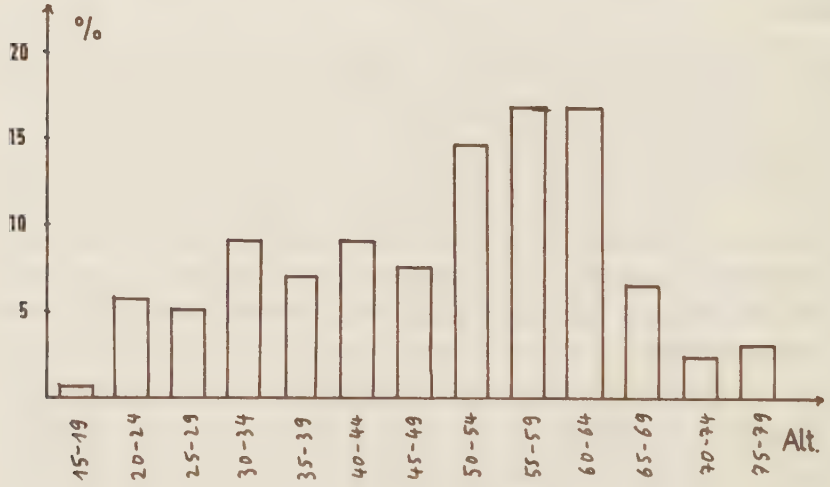
Das multiple toxische Adenom sollte möglichst operiert werden. Die Radiojodbehandlung stößt in solchen Fällen oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Wenn sich die Adenome nämlich biologisch unterschiedlich verhalten, d.h. neben differenter Jodaffinität quantitative Abweichungen im Jodumsatz aufweisen, bleibt der Versuch einer gleichmäßigen Bestrahlung mit Radiojod vergeblich. Das Adenom mit der größeren Jodaufnahme wird eliminiert, das andere hingegen nur unzureichend bestrahlt. Man erreicht klinisch wohl ein Besserung der Hyperthyreose, aber keine Kompensation.

Eine weitere, bisherig einmalige Beobachtung stammt von Perlmutter und Mitarbeiter, eine Struma ovarii betreffend, die funktionierendes Schilddrüsengewebe enthielt. Durch dieses wurde das J^{131}- Speicherungsvermögen der normalen Schilddrüse unterdrückt. Nach Entfernung des Ovarialtumors war das Jodspeicherungsvermögen wieder hergestellt. Die Erklärung der Unterdrückung durch indirekte Einwirkung des von dem Adenom produzierten zirkulierenden Schilddrüsenhormons auf das restliche Schilddrüsenparenchym hat manches für sich.

Eigene Ergebnisse

Wir fanden in unserem Untersuchungsgut von 1959 bis 1967 182 autonome Adenome, darunter 14 (7,7 %) multiple Adenome. Von diesen 182 Adenomen waren 119 kompensiert, die restlichen 63 (34,6 %) dekompensiert. Bei den multiplen Adenomen war der Anteil der dekompensierten heißen Knoten mit 42,8 % wesentlich höher.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit autonomem Adenom war 49 Jahre, dabei waren die Männer mit einem Alter von 52 Jahren durchschnittlich um 3 Jahre älter, als die von der Erkrankung betroffenen Frauen. Insgesamt gesehen waren die Patienten mit kompensierten 48 1/2, mit dekompensierten Adenomen durchschnittlich 51 Jahre alt.



Das Säulendiagramm über die prozentuale Altersverteilung zeigt, daß zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr der prozentuale Anteil von autonomen Knoten am größten ist. In diesem Zeitraum finden sich mit 46,9 % fast die Hälfte aller Fälle.

Die Geschlechtsverteilung war: 84 % weiblich, 16 % männlich, was einem Sexualquotienten von 5,25:1 entspricht.

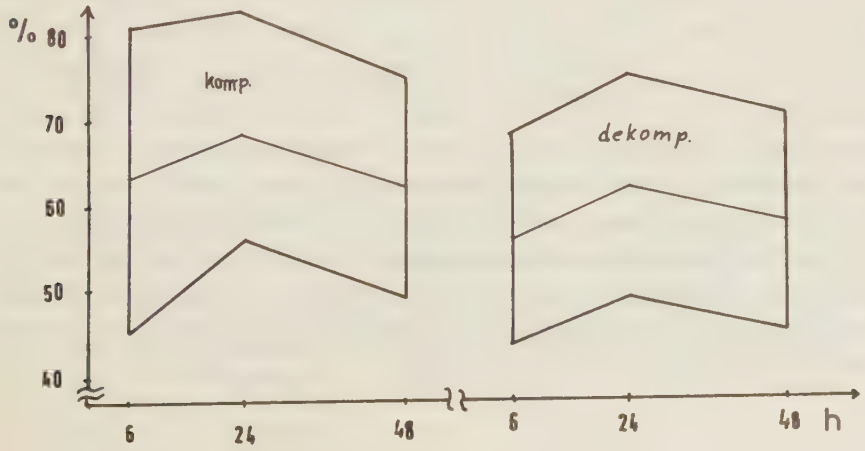
Bei den nun folgenden Funktionstestwerten wurden Patienten mit folgenden anamnestischen Angaben und Befunden nicht berücksichtigt:

1. Verabreichung von Schilddrüsenhormonen, Thyreostatika oder jodhaltige Kontrastmittel.
2. Verabreichung von Medikamenten, von welchen bekannt war oder angenommen wurde, daß sie einen Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion haben.

Der Hamolxky-Test war bei 33,9 % aller Adenome erhöht, wenn man davon ausgeht, daß die Werte zwischen 11 und 17 % normal sind. Der Mittelwert war insgesamt 16,5 %, also an der oberen Normgrenze. Bei den kompensierten heißen Knoten war der Hamolsky-Test lediglich bei 26 % (Mittelwert 15,9 %) erhöht. Dagegen war er bei 48,7 % aller dekompensierten Adenome, also fast bei der Hälfte, erhöht. Der Mittelwert war hier 17,7 %.

Die 48 h-Gesamtserumaktivität war insgesamt bei 86,5 % aller heißen Knoten erhöht, d.h. über 0,3 % der verabfolgten Dosis pro Liter Serum. 84 % der kompensierten und 91,6 % der dekompensierten Adenome zeigten erhöhte Werte. Die Mittelwerte waren insgesamt 1,38 %/l, bei den kompensierten 1,31 %/l, bei den dekompensierten Adenomen 1,52 %/l.

Die Radiojodaufnahme betrug durchschnittlich 60,6 % nach 6 h, nach 24 h stieg sie auf 65,9 %, nach 48 h sank sie um 5,4 % und erreichte damit annähernd den Wert der ersten Messung. Über die Radiojodaufnehme bei den kompensierten und dekompensierten Adenomen gibt folgende Abbildung Aufschluß:



Über das Zustandekommen dieser Abbildung sei folgendes erwähnt: Die Streuung um den arithmetischen Mittelwert wurde nach den Regeln der Statistik bei der Normalverteilung nach folgender Formel berechnet:

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N} (\overline{x} - x_n)^2$$

$\overline{x}$ = arithmetischer Mittelwert

$$\overline{x} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N} x_n$$

N = Anzahl der Meßwerte

$\sum$ = Summe

x_n = Einzelwerte

Aus dieser Formel für die Streuung läßt sich die Standardabweichung durch einfaches Wurzelziehen berechnen:

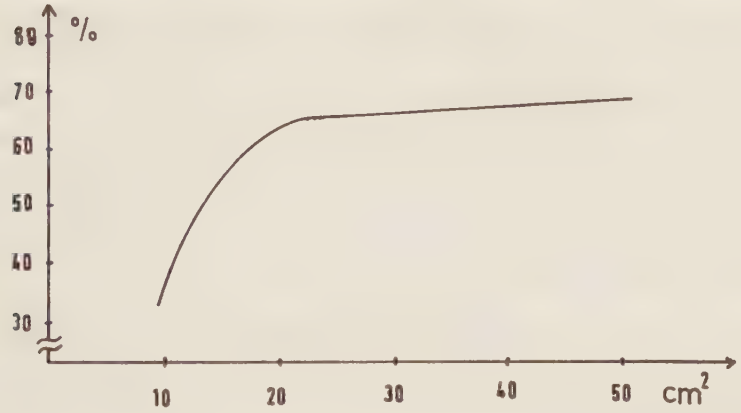
$$\sigma = \sqrt{s^2}$$

Nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung liegen in den oben abgebildeten „Toleranzstreifen $\overline{x} \pm \sigma$ " 68 % aller Meßpunkte. In den„Toleranzstreifen $\overline{x} \pm 2\sigma$ " sind 95,5 % aller Meßpunkte enthalten. Man erkennt, daß die kompensierten Adenome nach 6 h, 24 h und 48 h wohl um etwa jeweils 6 % mehr Radiojod speichern, als die dekompensierten Adenome, aber auch, daß die Normalverteilungen ($\overline{x} \pm 2\sigma$) bei beiden Formen sich zu einem großen Teil überdecken.

Die prozentuale Speicherung nach 48 h sank bei 84 % aller Fälle. Dieser beschleunigte Radiojodumsatz bzw. verkürzte Jodhalbwertszeit zeigte sich bei 85,1 % der kompensierten, bei 81,8 % der dekompensierten Adenome. Ein entsprechender Aktivitätsanstieg am Arm war bei insgesamt 74 % vorhanden. Auch hier war der Anteil der kompensierten Adenome mit 74,7 % gegenüber den 72,5 % der dekompensierten größer.

Anhand der Szintigramme können die Ausdehnungen der Knoten nur in zwei Richtungen annähernd bestimmt werden. Diese Flächen sind im allgemeinen dem Volumen, d.h. der Größe der Knoten proportional. Auf den Szintigrammen waren die Adenome durchschnittlich 18,7 cm^2 groß. Die dekompensierten heißen Knoten waren mit 21,0 cm^2 um durchschnittlich 3,4 cm^2 größer als die kompensierten, deren durchschnittliche Fläche folglich 17,6 cm^2 betrug.

Es wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen prozentualer Radiojodaufnahme und Fläche von dekompensierten Knoten zu finden oder anders ausgedrückt: Speichern größere Knoten auch entsprechend mehr Radiojod als kleinere? Das Ergebnis zeigt folgende Kurve:



Radiojodaufnahme der dekompensierten autonomen Adenome nach 24 h

Zu erwähnen ist, daß die Einzelwerte ziemlich stark streuen. Erst an Hand der Mittelwerte, d.h. die durchschnittliche Radiojodaufnahme in einem bestimmten Flächenbereich, konnte obiger Verlauf der Kurve gefunden werden. Man erkennt, daß bei ständiger Flächen-bzw. Größenzunahme die Radiojodaufnahme am Anfang ziemlich steil ansteigt und daß sie ab einer gewissen Größe nur noch ganz gering zunimmt, fast konstant bleibt. Eine Erklärung hierfür soll weiter hinten (Seite 26) gegeben werden.

Um für die kommenden Angaben möglichst vollständige Unterlagen zu erhalten, schickten wir einen Fragebogen an den Hausarzt desjenigen Patienten, dessen Krankheitsverlauf unbekannt war. Bei uns im Strahleninstitut wurde lediglich die Diagnose „toxisches Adenom bzw. heißer Knoten" gestellt. Über den weiteren Verlauf der Erkrankung fehlten uns zum großen Teil die Unterlagen. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Welche Erscheinungen veranlaßten den Patienten Ihre Sprechstunde aufzusuchen?

2. War die Schilddrüsenerkrankung nur ein Nebenbefund?
3. Welche Schilddrüsentherapie wurde durchgeführt?
4. Wie war der Behandlungserfolg?
5. Falls eine Cholesterinbestimmung durchgeführt wurde:
   Wie hoch war der Cholesterinspiegel des Blutes?

Nach Auswertung der Angaben möchten wir auf die Bestimmung der prozentualen Zusammensetzung der klinischen Merkmale verzichten, da teils der Einweisungsgrund nicht ermittelt werden konnte, teils die Annamnese ziemlich stark vernachlässigt wurde. So wurde zum Beispiel als Einweisungsdiagnose oft nur „Zeichen von Hyperthyreose" angegeben. Welche Zeichen das nun waren, wurde nicht erwähnt. Wir beschränken uns deshalb auf zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit der klinischen Merkmale.

An der Spitze der Einweisungsdiagnosen waren Struma und Zeichen von Hyperthyreose zu finden, die 128 bzw. 79 mal angegeben wurden. Zahlenmäßig folgten dann solche Zeichen von Hyperthyreose und zwar in folgender Reihenfolge:
Symptome cardialer Natur wie Tachycardie, Herzklopfen, absolute Arrhythmie und Herzinsuffizienz (54 mal ein Einweisungsgrund), Gewichtsverlust (34), Druckgefühl bzw. Knoten im Hals (34), Nervosität (29), Tremor und Atemnot (je 20), Schweißausbrüche bzw. starkes Schwitzen (17), Haarausfall (15), Schlafstörungen (11), vegetative Dystonie (8), Glanzauge (6), Heiserkeit, Kraftlosigkeit und Schluckbeschwerden (je 3), Schwindelgefühl und Kopfdruck (2).

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß meist Struma mit durchschnittlich 2 bis 3 weiteren, oben genannten Symptomen die Radiojoduntersuchungen veranlaßte, auf Grund deren dann der autonome Adenomknoten diagnostiziert wurde.

Daß aber solche Knoten nicht immer Beschwerden verursachen, zeigt die Tatsache, daß 28,5 % aller Adenome nur ein Nebenbefund waren. Das heißt, sie wurden zufällig diagnostiziert oder traten gegenüber einer schwereren Erkrankung in den Hintergrund. Bei den kompensierten Adenomen war der Prozentsatz mit 32 % wesentlich höher, als bei den dekompensierten, bei welchen nur 23 % als Nebenerscheinung auftraten.

Eine Untersuchung, zwischen Größe der Knoten und Art der Erkrankung einen Zusammenhang zu finden, brachte folgendes Ergebnis: Autonome Adenome als Haupterkrankung hatten auf dem Szintigramm eine durchschnittliche Fläche von 19,3 cm^2, als Nebenerkrankung 15,9 cm^2. Die dekompensierten heißen Knoten waren, als Haupterkrankung diagnostiziert, 21,6 cm^2 groß, als Nebenbefund diagnostiziert 19,4 cm^2. Bei den kompensierten Adenomen war der Flächenunterschied mit 18,0 bzw. 14,5 cm^2 wesentlich größer.

Von den 182 autonomen Adenomen wurde uns bei 118 eine Behandlung bekannt, davon

a) operativ	74 = 62,7 %
b) mit Radiojod	17 = 14,4 %
c) sonstige Behandlung (Sedativa, Thyreostatika, Bestrahlung)	27 = 22,9 %

Ohne Therapie (bzw. Therapie unbekannt) waren 64 Patienten (= 35,2 %). Ein auffälliger Befund war, daß etwa die Hälfte der heißen Knoten, die nur als Nebenbefund diagnostiziert wurden, unbehandelt blieb.

Die Erfolgsquote, d.h. Beschwerdefreiheit nach Abschluß der Behandlung, betrug nach operativem Vorgehen 95,9 %. Drei Patienten (4,1 %) wurden erfolglos operiert: Ein Patient starb nach einer thyreotoxischen Krise, einmal trat eine Recurrenzparese auf, ein Patient mußte mehrere Male operiert werden, wobei schwerere Komplikationen aufgetreten sind.

Auf die Bestimmung des Cholesterinspiegels im Blut wurde größtenteils verzichtet. Uns wurden nur 54 derartiger Untersuchungen bekannt. Der Cholesterinspiegel der kompensierten autonomen Adenome betrug durchschnittlich 214 mg %, hier war er bei der Hälfte (20) unter 200 mg %. Die Werte bei den dekompensierten heißen Knoten waren durchschnittlich um 10 mg % (224 mg %) höher. Hier waren nur 21 % unter 200 mg %. Zu erwähnen ist, daß die Werte der dekompensierten Adenome kaum verwertbar sind, da hier nur 14 Cholesterinbestimmungen bekannt wurden.

Besprechung der Ergebnisse

Das autonome Adenom richtig zu diagnostizieren erfordert, wie oben geschrieben, eine exakte Durchführung des Radiofunktionstests und der Lokalisationsdiagnostik. Die richtige Beurteilung dieser Untersuchungen vermeidet Fehldiagnosen und folglich auch die falsche Therapie.

Es soll nun versucht werden, die hier gefundenen Untersuchungsergebnisse kritisch zu beleuchten und gegebenenfalls mit jenen anderer Autoren zu vergleichen.

Bei sämtlichen Autoren finden sich dieselben vielfältigen klinischen Merkmale des autonomen Adenoms, wie wir sie gefunden haben. Lediglich die prozentuale Zusammensetzung differiert etwas. Die häufigsten Merkmale sind Struma und Zeichen von Hyperthyreose.

Wir fanden hier ein Durchschnittsalter von 49 Jahren. Interessant dabei ist, daß das Alter der Patienten mit kompensiertem Adenom bei 48 1/2 Jahren, mit dekompensiertem Adenom bei 51 Jahren lag. Daraus kann vermutet werden, daß ein unbehandeltes Adenom in etwa 2 1/2 Jahren von der kompensierten in die dekompensierte Form übergeht. Daß der Übergang tatsächlich stattfindet, wurde in Langzeitbeobachtungen von Zukschwert, Bay und Horst nachgewiesen.

Unser jüngster Patient war 18, der älteste 78 Jahre alt. Garnier fand etwa dieselbe Streuung (15-68), Skillers jüngster Patient war 33, sein ältester 71 Jahre alt. Decourt errechnete wie Garnier ein Durchschnittsalter von 42 Jahren, bei Berteau liegt es mit 65 Jahren erheblich höher. Die Patienten von Zukschwert und Bay waren durchschnittlich um 10 Jahre jünger. Insgesamt läßt sich sagen, daß das autonome Adenom in jedem Erwachsenenalter auftreten kann, bevorzugt jedoch im höheren Lebensalter.

Die Angaben über die Geschlechtsverteilung stimmen bei sämtlichen Autoren in etwa überein. Der prozentuale Anteil des weiblichen Geschlechts an der Erkrankung schwankt zwischen 80 % (Skillern) und 91 % (Garnier). Die bei uns errechneten 84 % entsprechen dem Durchschnitt.

Der Hamolsky-Test und die Cholesterinbestimmung brachten keine großen diagnostischen Anhaltspunkte. Lediglich bei 34 % aller Adenome konnte ein erhöhter peripherer Hormonspiegel nachgewiesen werden. Cholesterinwerte unter 200 mg % sollen auf eine Hyperthyreose hinweisen. Nur 40 % der Adenome wiesen solche Werte auf. Die Auswertungen der Cholesterinbestimmungen sollten zusätzlich skeptisch beurteilt werden, da nur relativ wenig Werte zur Verfügung standen.

Gute diagnostische Anhaltspunkte liefern dagegen solche Untersuchungen, die auf eine Erhöhung des Jodumsatzes in der Schilddrüse hinweisen: Die Bestimmung des 48 h-Gesamtserumwertes und der Jodhalbwertszeit. 86,5 % unserer Adenome wiesen einen erhöhten 48 h-Serumwert auf. Bei 84 % stellten wir eine verkürzte Jodhalbwertszeit fest. Andere Autoren stellten Werte über 90 % fest. Dagegen war bei uns der 48 h-Serummittelwert von 1,38 %/l höher. Decourt errechnete 0,77 %/l, Uthgenannt 1,12 %/l, Bay 1,26 %/l. Auch die Speicherungswerte des Radiojods in der Schilddrüse waren bei uns höher, als diejenigen anderer Autoren: Nach 24 h speicherten in der Schilddrüse durchschnittlich 65,9 % der verabfolgten Radiojoddosis. Skillern dagegen errechnete nur 48,6 %.

Bei den Ergebnissen des Radiojodstudiums stellten wir fest, daß die kompensierten autonomen Adenome nach 6 h, 24 h und 48 h durchschnittlich jeweils 6 % mehr Radiojod speicherten als die dekompensierten heißen Knoten. Die Erklärung hierfür dürfte vielleicht darin zu suchen sein, daß bei den kompensierten Adenomen nicht nur der Knoten, sondern zusätzlich noch das übrige Schilddrüsengewebe etwas Jod mitspeichert.

Wie schon Horst festgestellt hat, konnten wir hier bestätigen, daß die Adenome beim Übergang in die dekompensierte Form meist größer werden. Obwohl wir an Hand der Szintigramme nur Flächen bestimmen konnten, ist doch deutlich zum Ausdruck gekommen, daß die durchschnittlichen Flächen der dekompensierten Adenome größer waren, als die der kompensierten Adenome.

Die Kurve auf Seite 21 über die prozentuale Radiojodaufnahme pro Fläche zu deuten ist schwierig. Wie wir sehen, steigt die Radiojodaufnahme am Anfang rasch an, um dann später bei immer größer werdenden Adenomen fast zu sistieren. Wenn also die Adenome eine gewisse Größe erreicht haben, ist ihr Jodspeicherungsvermögen erschöpft. Horst und Mitarbeiter haben in Langzeitbeobachtungen nachgewiesen, daß bei schnell zunehmendem Größenwachstum sich regressive Veränderungen im Zentrum des Adenoms einstellen. Dieses Zentrum ist infolge Gewebszerfalls nicht mehr in der Lage, Radiojod zu speichern. Wahrscheinlich erklären solche Veränderungen den Verlauf der Kurve.

Daß das autonome Adenom eine seltene, aber therapeutisch gut zu beherrschende Schilddrüsenerkrankung ist, bestätigen unsere Behandlungsergebnisse. Wir bevorzugen hier die operative Behandlung, weil damit erstens die Erfolgsquote mit 96 % am höchsten ist und zweitens das meist schlagartige Aufhören der Beschwerden nach der Operation von den Patienten wohltuend und dankbar registriert wird. 82,3 % aller radiojodbehandelten Patienten wurden geheilt. Die restlichen 17,7 % wurden entweder nach der Radiojodbehandlung zusätzlich operiert, oder sie mußten mit Sedativa weiterbehandelt werden.

Wie unsere Untersuchungen zeigten, blieben etwa 1/3 aller diagnostizierten heißen Knoten bis jetzt unbehandelt. Um unerklärliche Beschwerden eventuell zu beseitigen oder um hyperthyreote Erscheinungen erst gar nicht aufkommen zu lassen, sollten sie doch therapeutisch angegangen werden.

Daß die autonomen Adenome zumindest am Anfang nicht unbedingt Beschwerden verursachen, zeigt die Tatsache, daß fast 30 % zufällig diagnostiziert wurden. Unserer Meinung nach ist dieser Prozentsatz zu hoch, um die allgemein gebräuchliche Bezeichnung „toxisches Adenom" zu rechtfertigen. Wenn die Adenome subjektive oder objektive Symptome hervorrufen, wie sie doch bei der überwiegenden Mehrzahl vorkommen, dann bedeutet das noch nicht, daß diese Krankheitszeichen toxischen Charakter haben müssen. Aus diesen Gründen haben wir in

den vorigen Ausführungen auf die Bezeichnung „toxisches Adenom" verzichtet. Auch im amerikanischen Schrifttum finden wir, daß die autonomen Adenome der Schilddrüse nicht unter „toxisches Adenom" zusammengefaßt werden. Die Sonderform des Adenoms, das keine Thyreo-„toxikose" hervorruft, wird dort heißes Adenom bei Euthyreose bezeichnet.

Zusammenfassung

Das toxische Adenom ist ein benigner Schilddrüsentumor, der autonom, also hypophysär unabhängig, Schilddrüsenhormon produziert. Seinen Nachweis erbringt die Funktions- und die Lokalisationsdiagnostik: In einer Reihe von Fällen findet man szintigraphisch einen Bezirk, der intensiv das Radionuklid speichert, während das umgebende Schilddrüsengewebe kaum (kompensierte Form) oder überhaupt nicht (dekompensierte Form) zur Darstellung kommt. Die Ruhigstellung der Restschilddrüse ist Folge der vermehrten Hormonproduktion des „heißen" Knotens, welche die TSH-Ausschüttung der Hypophyse bremst. Der Beweis für die Autonomie eines derartigen Knotens kann durch den Suppressions- oder durch den Stimulationstest erbracht werden.

Zur Funktionsdiagnostik gehören die Bestimmung der prozentualen Aufnahme der oral verabfolgten Radiojoddosis in der Schilddrüse nach 6 h, 24 h und 48 h, die Bestimmung des 48 h - Gesamtserumwertes und des 48 h- proteingebundenen Jods, sowie der Hamolsky-Test. Diese Untersuchungen lassen eine Aussage über den Jodumsatz in der Schilddrüse, sowie über den peripheren Hormonspiegel zu. Erhöhungen lassen auf eine Hyperthyreose schließen, wie sie beim toxischen Adenom meist anzutreffen ist. Es gibt aber auch heiße Knoten ohne Überfunktionszeichen, so daß hier die Bezeichnung „toxisch" unangebracht erscheint. Wir meinen deshalb, daß es richtiger ist, die toxischen Adenome als eine Untergruppe der autonomen Adenome zu betrachten.

Das toxische Adenom steht zwischen Euthyreose und Hyperthyreose, also manchmal beschwerdefrei bis zur Symptomatik der Hyperthyreose. Am häufigsten lassen sich Nervosität, Tachycardie, Tremor und Schwitzen finden. Auch Abmagerung ist noch häufig anzutreffen. Ein Exophthalmus besteht nie.

Die Therapie besteht entweder in der Enukleation des heißen Knotens und erst in zweiter Linie in der Radiojodelimination. Beide Therapieformen zeigen gute Behandlungsergebnisse.

Literaturverzeichnis

1. Bay V.
Das toxische Adenom der Schilddrüse.
10. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie
Wien, 7. bis 9. März 1963
Springer, Berlin, 167 (1964).

2. Börner W., Lautsch M., Moll E.
Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Bedeutung der Anamnese und der klinischen Symptomatik.
Med. Welt, I, 18 - 25 (1965).

3. Conte N., Ziliotto D.
The diagnosis of thyroid toxic adenoma by radiojodine scanning.
Acta Isotop. (Padova), 4/2, 197 - 212 (1964).

4. Decourt I., Savoie J.C., De Gennes J.L., Jungers P.
The toxic thyroid adenoma in the light of investigations with J^{131}.
Clin. Endocrinol., Fac. de Med., Paris.
Sem. Hop. Paris 38 - 58, (1962).

5. Eickhoff W.
Die Schilddrüse.
J. A. Barth, München 1965.

6. Fellinger K., Hoefer R., Egert H.
Über die Diagnose des hyperaktiven Schilddrüsenadenoms.
Radiobiol. Radiother. Berlin, 291 - 96 (1962).

7. Geigy J.R., A.G., Basel.
Wissenschaftliche Tabellen.
Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Biberach an der Riss (1955).

8. Gold E.
Das toxische Adenom der Schilddrüse.
Wiener Klin. Wschr. 76/23, 404 - 13 (1964).

9. Horst W.
Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung.
Stuttgart: Thieme 1959

10. Horst W., Petersen I., Thiemann Kl. J., Zukschwert L.
Differentialdiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Dtsch. Med. Wschrft. 85. Jg. Nr. 17, 711 - 722 (1960).

11. Huber P., Innsbruck.
Sind unsere Methoden der chirurgischen Strumatherapie noch zeitgemäß?
Med. Klinik Nr. 27, 1169 (1962).

12. Keiderling
Tagungsberichte: Radiojodtest in der Differentialdiagnostik ungeklärter Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Klinik 59, Nr. 28, 1147 (1964).

13. Klein E.
Die fraktionierte Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Nucl. Med. 3, 251 (1963).

14. Klein E.
Die Indikationsstellung für die verschiedenen Behandlungsverfahren der Hyperthyreose.
Dtsch. Med. Wschr. 86. Jg., Nr. 1, 15 - 22 (1961).

15. Kutter U., Milwaukee
Therapiekongreß 3. bis 9. Sept. 1967, Karlsruhe.
Praxis der Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Klinik 62, Nr. 41, 1592 (1967).

16. Oberdisse K., Klein E.
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Stuttgart: Thieme 1967.

17. Petersen F., Heide A.v.d.
Zur Radiodiagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Strahlentherapie 131/4, 520 - 28 (1966).

18. Pörtener I., Ungeheuer E.
Zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Med. Klinik 62, Nr. 12 (1967).

19. Strötges M.W.
Beitrag zur Diagnostik des kompensierten toxischen Schilddrüsenadenoms.
Röfo. 101/1, 69 - 75 (1964).

20. Thiemann K.J., Bay V.
Fehldiagnosen bei der szintigraphischen Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch. Med. Wschr. 92.Jg., Nr. 44 (1967).

21. Uthgenannt H.
Über den szintigraphischen Nachweis des toxischen Adenoms der Schilddrüse.
Röfo. 99/3, 381 - 92 (1963).

22. Uthgenannt H., Weinreich J.
Über das toxische Adenom der Schilddrüse.
Med. Klinik 60, Nr. 18, 704 - 8 (1965).

23. Zukschwert L, Bay V., Horst W.
Das toxische Adenom der Schilddrüse.
Med. Klinik 58, Nr. 15, 598 - 601 (1963).

Herrn Priv. Doz. O.A. Dr. U. FEINE
danke ich für die Überlassung des
Themas und die Übernahme des Refe-
rates.

Lebenslauf

Am 24. September 1941 wurde ich, Hermann Dierich, als Sohn des Verwaltungsoberinspektors Karl-Ernst Dierich und seiner im Jahre 1950 verstorbenen Ehefrau Marga, geb. Hobbie, in Sindelfingen geboren.

Von 1947 - 1952 besuchte ich die Volksschule in Böblingen, anschließend das Goldberggymnasium Böblingen/Sindelfingen, wo ich im Frühjahr 1961 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1961 begann ich in Tübingen das Studium der Zahnheilkunde und legte dort im Oktober 1964 die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1967 das zahnärztliche Staatsexamen ab.